



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی

درمانی بوشهر

دانشکده پزشکی

گزارش نهایی پایان نامه دوره دکترای حرفه ای پزشکی

بررسی تاثیر داروی Pioglitazone بر روی چاقی

مرکزی در بیماران چاق مبتلا به PCOS

دانشجو:

زهرا شریفی

استاد راهنما

دکتر محمد رضا کلانتر هرمزی

استادیار بخش داخلی

مشاور آمار

دکتر نیلوفر معتمد

استادیار پزشکی اجتماعی

این طرح با تصویب و حمایت مالی حوزه معاونت پژوهشی دانشگاه علوم

پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بوشهر اجرا گردیده است.

شهریور ۱۳۹۰

بسم الله الرحمن الرحيم

تقدیم به

روح پاک پدرم که همواره حامی و مشوق من در تحصیل بود

و

مادرم که صفای قلبش بدرقه ی راهم است

با تشکر از

استاد ارجمندم جناب آقای دکتر کلانتر هرمزی

و

جناب آقای دکتر نبی پور

جناب آقای دکتر اسدی پویا،

و

سرکار خانم دکتر معتمد

و بیمارانی که جسمشان را برای فراگیری دانش در اختیارم قرار دادند.

فهرست مطالب

عنوان	صفحه
فصل اول	
۱- کلیات	2
۱-۱- سندرم تخمدان پلی کیستیک	۲
۱-۱-۱- تعریف	۲
۱-۱-۲- علایم و نشانه ها	۳
۱-۱-۳- مرفولوژی تخمدان	۵
۱-۱-۴- ویژگی های بیوشیمیایی	۷
۱-۱-۵- پاتوفیزیولوژی	۱۱
۱-۱-۶- تئوری های مربوط به سندرم تخمدان پلی کیستیک	۱۶
۱-۱-۷- عوارض سندم تخمدان پلی کیستیک	۱۸
۱-۱-۸- درمان سندرم تخمدان پلی کیستیک	۲۴
۱-۱-۹- داروهای افزایشده ی حساسیت به انسولین	۲۵
۲- بیان مسئله	۲۹
۳- اهداف و فرضیات	۳۱
فصل دوم	
۲- مروری بر متون	۳۲
فصل سوم	
۳- مواد و روش کار	37

فصل چهارم

۴- نتایج ۴۱

فصل پنجم

۵- بحث و نتیجه گیری ۴۷

منابع ۵۲

خلاصه ی انگلیسی ۵۵

بررسی تاثیر پیوگلیتازون بر روی چاقی مرکزی در بیماران چاق مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک

نویسندگان: کلاتر هرمزی محمد رضا، اسدی پویا کامیار، شریفی زهرا

چکیده

مقدمه: با توجه به نقش مهم سندرم تخمدان پلی کیستیک به عنوان یکی از علل سندرم متابولیک به همراه عدم تخمک گذاری مزمن چاقی، هیپرانسولینمی و هیپراندرژیسم، تلاش جهت یافتن درمانی موثر ضروری می باشد. پیوگلیتازون یکی از داروهای حساس کننده به انسولین است که در درمان دیابت استفاده می شود. با توجه به نقش مهم مقاومت به انسولین در پاتوفیزیولوژی این سندرم، در این کارآزمایی ازین دارو جهت درمان چاقی مرکزی استفاده شده است.

مواد و روش کار: بر این اساس مطالعه ای طراحی شد که در آن ۵۲ بیمار در طیف سنی ۱۹-۳۶ که مبتلا به این سندرم و چاق بودند انتخاب شدند تا تاثیر پیوگلیتازون بر روی سندرم تخمدان پلی کیستیک مورد ارزیابی قرار گیرد. بیماران به مدت ۳ ماه روزانه یک عدد قرص پیوگلیتازون دریافت نمودند. شاخص توده ی بدنی، دور کمر و دور باسن قبل و بعد از درمان اندازه گیری شد.

نتایج: ۵۰ بیمار مطالعه را کامل کردند. هیچ عارضه ی قابل اهمیتی طی درمان مشاهده نشد. دور کمر و دور باسن و نسبت دور کمر به قد کاهش معناداری داشت. وزن و شاخص توده ی بدنی افزایش یافت. بهبودی قابل مشاهده ای در آکنه، هیرسوتیسم، آکانتوزیس و بی نظمی های قاعدگی مشاهده نشد.

نتیجه گیری: پیوگلیتازون اثرات مفیدی بر روی چاقی مرکزی در بیماران مبتلا به سندرم تخمدان پلی کیستیک دارد اما سایر علائم بالینی این سندرم ممکن است با این دارو بهبود پیدا نکنند.

مقدمه

۱- کلیات

۱-۱- سندرم تخمدان پلی کیستیک

۱-۱-۱- تعریف

یک اختلال شایع اندوکراین است که حدود ۷٪ زنان را در دوره ی قبل از یائسگی درگیر می کند. (۱) در سال ۱۹۳۵، levanthlostein سندرمی را توصیف کردند که شامل تخمدان های دو طرفه ی بزرگ اسکروکیستیک پلی فولیکولر، اختلال عملکرد قاعدگی و هیرسوتیسم بود (۲). توافق عمومی در مقالات بر اینست که تشخیص pcos مستلزم وجود هیپراندرژنیسم (افزایش میزان آندروژن سرم یا شواهد قطعی بالینی از تاثیر آندروژن اضافی) و عدم تخمک گذاری مزمن (کمتر ۶ تا ۹ سیکل قاعدگی در سال) است (۲). معیارهای pcos شامل موارد زیر هستند 1

(

AES 2006	ROTTERDAM 2003	NIH 1990
هیپراندرژنیسم (هیرسوتیسم ویا/هیپراندرژنی)	هیپراندرژنیسم و/یا هیپراندرژنی	هیپراندرژنیسم بالینی و/یا هیپراندرژنی
اختلال عملکرد تخمدان oligoanovulation ویا تخمدانهای پلی کیستیک در سونوگرافی	Oligo/anovulation	عدم تخمک گذاری مزمن
رد وجود اختلالات مرتبط	رد وجود اختلالات مرتبط	رد وجود اختلالات مرتبط

1-1-2-علایم و نشانه ها

۱-۱-۲-۱- هیرسوتیسم: تبدل موهای کرکی ظریف و غیر پیگمانته به موهای انتهایی زبر، ضخیم و پیگمانته (terminalization) است که در نواحی حساس به آندروژن اتفاق می افتد و در اثر هیپراندروژنیسم روی می دهد که بسته به فعالیت α -5 در دوکتاز در پوست ممکن است اصلاً هیرسوتیسم وجود نداشته باشد (۲۱).

۱-۱-۲-۲- ناباروری: عبارتست از یکسال مقاربت بدون جلوگیری که به لقاح منجر نشود (۱).

۱-۱-۲-۳- اولیگومنوره: بصورت فواصل طولانی بین قاعدگی ها تعریف میشود. زنان مبتلا به PCOS به طور مزمن دچار عدم تمک گذاری هستند، اما تخمک گذاری خود بخود و بارداری گاهی ممکن است رخ دهد. عموماً بی نظمی قاعدگی در زمان منارک در درصدی از دختران وجود دارد، اما در دختران PCOS تداوم یافته بطوریکه الگوی قاعدگی هرگز برقرار نمی شود (۲).

۱-۱-۲-۴- چاقی: به $BMI > 25$ اطلاق میشود که در برخی بیماران بصورت چاقی مرکزی است که ریسک بیماریهای متابولیک را افزایش میدهد (۴).

۱-۱-۲-۵- آمنوره: بیماران دچار آمنوره ی ثانویه میشوند و بندرت دختران ممکن است دچار آمنوره ی اولیه باشند/آمنوره ی ثانویه به فقدان قاعدگی به مدت ۳ دوره در زنی اطلاق

میشود که قبلا دوره های قاعدگی را داشته است و آمنوره ی اولیه به بیماری گفته میشود که منارک ظرف ۲-۳ سال از شروع علایم بلوغ اتفاق نیفتد (۱).

1-۱-۲-۶- آکنه : از جمله تظاهرات دیگر هیپر آندروژنیسم است که در اثر اختلال در کراتینیزاسیون واحد پیلو سباسه (PSU) توسط آندروژن، ایجاد میشود (۱) و از طرفی هیپر آندروژنیسم ممکن است خفیف باشد و آکنه ی کیستیک تنها نشانه ی بیماری باشد (۲).

1-۱-۲-۷- آکانتوزیس نیگراکانس: هیپرپیگمانتاسیون مخملی شکل در نواحی چین های پوستی مثل زیر بغل، پس گردن، زیر پستان و حتی روی وولو می باشد (۱) که تقریبا در ۵۰٪ زنان چاق مبتلا به PCOS وجود دارد این حالت در اثر هیپر انسولینمی و مقاومت به انسولین بوجود می آید (۲). زیرا انسولین یک هورمون میتوژن است و سطوح بسیار بالای آن منجر به هیپرپلازی لایه های بازال اپیدرم می شود (۱).

1-۱-۲-۸- آلوپسی: آندروژن ها می توانند اثر عکس روی فولیکول های موی اسکالپ داشته و سبب تبدیل فولیکول های انتهایی به فولیکول های شبه کرکی شوند (minaturization). تقریبا ۴۰٪ زنان مبتلا به طاسی آندروژنتیک (طاسی با الگوی زنانه)، دارای درجاتی از هیپر آندروژنمی هستند (۱).

1-۱-۲-۹- ویریلیزاسیون واقعی: به صورت صدای بم مردانه، آتروفی پستان، افزایش توده ی عضلانی، کلیتورومگالی و افزایش لیبدو است که در PCOS بسیر نادر است و وجود تومور آدرنال یا تخمدان را مطرح می کند (۳).

۱-۱-۲-۱۰- هیپرتروفی انتهایی

۱-۱-۲-۱۱- هیپرتانسیون

۱-۱-۳- مرفولوژی تخمدان

در PCOS مرفولوژی کلاسیک تخمدان به صورت زیر است: ضخیم شدگی قشر، کیست های فولیکولی متعدد زیر کپسولی، هیپرپلازی، لوتئینی شدن تکای داخلی، هیپرپلازی استروما و فولیکول های متعدد نارس که مطرح کننده ی توقف فولیکولوژنز است. اندازه ی تخمدان از حد طبیعی تا بسیار بزرگ متغیر است (۲).

در اولترا سونو گرافی، این یافته های هیستولوژیک بصورت ردیفی محیطی از حداقل ۸ فولیکول کوچک (به قطر ۶-۱۰ میلی متر) به نظر میرسند و مقدار استرومای متراکم افزایش نشان میدهد.

کیست ها به طور کامل تخمدان را احاطه کرده و به آن نمای گردن بند مرواریدی سیاه می بخشند (۲).

گرچه اکثر زنان مبتلا به PCOS مرفولوژی تیپیک تخمدان پلی کیستیک را دارند، اما این مرفولوژی تخمدان اختصاص به PCOS ندارد (۲). تخمدان بزرگ پلی کیستیک نشانه ای از ازدیاد آندروژن بوده و در سایر شرایط هیپرآندروژنیسم از جمله هیپرپلازی مادرزادی آدرنال (کمبود ۲۱- هیدروکسیلاز) با شروع در سن بلوغ نیز ممکن است دیده شود (۲).

از طرفی، ۲۵٪ زنان گروه های کنترل که دارای این نما بودند نرموآندروژنیک و با دوره های منظم قاعدگی بودند (۱). فقدان اختصاصی بودن تغییرات مرفولوژیک تخمدان که این اختلال

بر مبنای آنها نام گذاری شده هست، بر اهمیت تعیین ویژگی های بیوشیمیایی PCOS و سایر اختلالات، قبل از تشخیص، تاکید دارد (۲).

گرچه وجود تخمدان های پلی کیستیک در زنان دچار PCOS شایع است، لیکن حضور آنها به معنی سندرم متابولیک یا ناباروری نمی باشد (۱).

بیماری های همراه با تخمدان پلی کیستیک (۱)

<p>هیپر آندروژنیسم بدون مقاومت به انسولین</p> <p>هیپرپلازی مادرزادی آدرنال، کمبود آروماتاز، تومورهای مترشحه ی آندروژن واقع در تخمدان یا آدرنال، آندروژن های اگزوژن، آکنه، هیرسوتیسم ایدیو پاتیک</p>
<p>هیپر اندروژنیسم به همراه مقاومت به انسولین</p> <p>مادرزادی (شامل سندرم نوع A یا B، دیابت لیپو اتروفیک، PCOS، Leprechaunism، Rabson Sx mendenau_)</p> <p>اکتسابی (سندرم کوشینگ)</p>
<p>مقاومت به انسولین</p> <p>بیماری های ذخیره ی گلیکوژن، دیابت نوع دو</p>
<p>سایر علل</p> <p>ضایعات یا ترومای CNS، هیپر پرولاکتینمی، داروهای غیر هورمونی مانند والپروات، آنژیوادم ارثی، پرخوری عصبی، ایدیو پاتیک</p>

۱-۱-۴- ویژگی های بیوشیمیایی

۱-۱-۴-۱- افزایش آندروژن ها

در ۷۰ تا ۸۰٪ زنان مبتلا به PCOS، میزان پلاسمایی تستوسترون، تستوسترون آزاد پلازما (غیر متصل به SHBG)، آندروستندیون، DHEA و DHT ممکن است افزایش پیدا کند. در ۵۰-۲۵٪ آنها نیز سطح خونی DHEAS (متابولیت آندروژن های آدرنال) افزایش دارد (۱). اگر میزان تستوسترون سرم در موقع اندازه گیری به روش استخراج با کروماتوگرافی، پیوسته بیشتر از ۲۰۰-۱۵۰ ngr/dl باشد یا اگر میزان DHEAS بیشتر از ۷۰۰ µgr/dl باشد، وجود نئوپلاسم ترشح کننده ی آندروژن باید رد شود (۲).

افزایش آندروژن محیطی با ترشح ضربان دار غده ی آدرنال و سیکل قاعدگی تخمدان نوسان می کند. بطوریکه اندازه گیری منفرد ممکن است باعث نادیده گرفتن فزونی آندروژن شود. در اکثر زنان مبتلا به PCOS افزایش تولید آندروژن تخمدانی وجود دارد (۲).

تحت بیش از شرایط طبیعی بیش از ۹۰٪ میزان DHEAS سرم توسط غدد فوق کلیه ترشح می شود. بنابراین افزایش این ماده در زنان مبتلا به PCOS نشان می دهد که در فزونی آندروژن غدد فوق کلیه نقش دارند. با وجود این چون غدد فوق کلیه توسط ترشح مستقیم و تبدیل محیطی پیش هورمون ها، در میزان آندروستندیون و تستوسترون گردش خون نیز نقش دارند، هیپرآندروژنیسم فوق کلیوی ممکن است در غیاب افزایش میزان DHEAS روی دهد. در بسیاری از زنان مبتلا به PCOS غدد فوق کلیه نیز در افزایش آندروژن دخالت دارند (۲).

۱-۱-۴-۲- گلوبولین متصل شونده به هورمون جنسی (SHBG)

میزان سرمی SHBG در زنان لاغر مبتلا به PCOS کاهش متوسط و در زنان چاق مبتلا به PCOS کاهش شدیدی را نشان می‌دهد. این امر تا حدودی ثانویه به اثر مستقیم آندروژن برای کاهش تولید کبدی SHBG است همچنین چاقی با میزان پایین SHBG همراه است که ممکن است مربوط به اثر مستقل انسولین در کاهش مستقیم سنتز کبدی SHBG باشد (۲).

۱-۱-۴-۳- استروژن ها

میزان سرمی کل استروژن ها بیشتر از محدوده ی آن در زنانی است که قاعدگی طبیعی دارند. میزان استرادیول به میزان مرحله ی مید فولیکولار چرخه ی قاعدگی طبیعی شباهت دارد، در حالی که میزان E1 در مقایسه با زنان طبیعی، به طور تپیک افزایش پیدا می کند. بنابراین در معاینه ی بالینی، زنان مبتلا به PCOS به خوبی استروژنیزه هستند. (یعنی دارای مخاط مرطوب واژن همراه با rugae هستند و بعد از تست چالش پروژسترون دچار خونریزی واژینال می شوند) چون میزان SHBG پایین است، میزان E2 غیر متصل به SHBG که از لحاظ بیولوژیک در دسترس است، در مقایسه با میزان آن در زنان دارای تخمک گذاری طبیعی افزایش میابد. این امر ممکن است در پاتوژنز اختلالات ترشح گونادوتروپین در PCOS حائز اهمیت باشد (۲).

ترشح استروژن در PCOS، از تخمدان، و اروماتیزاسیون خارج گنادی اندرژن ها (بویژه تبدیل آندروستندیون به E1) منشا می گیرد.